

Copy for the designated Office (DO/US)  
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP00/07451  
**RECEIVED**

JUL 23 2002

TECH CENTER 1600/2900

09/19/02 H 265  
**PCT**

**NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKANO, Mifune  
Miyamasuzaka-Toho-Estate 602  
1-12-12 Shibuya, Shibuya-ku  
Tokyo 150-0002  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 21 June 2002 (21.06.02)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference OP-002-PCT	
International application No. PCT/JP00/07451	International filing date (day/month/year) 25 October 2000 (25.10.00)

1. The following indications appeared on record concerning: <input type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input checked="" type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address TAKANO, Mifune Route Sakuragaoka BLD. 201 15-4, Sakuragaoka-cho Shibuya-ku, Tokyo 150-0031 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 03-5728-2301	
	Facsimile No. 03-5728-2302	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address TAKANO, Mifune Miyamasuzaka-Toho-Estate 602 1-12-12 Shibuya, Shibuya-ku Tokyo 150-0002 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 03-5774-4464	
	Facsimile No. 03-5774-4465	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Y. KUWAHARA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 7 月 5 日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/47559 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/06, 9/70,  
31/245, 31/47, 31/167, 31/404, 31/192, 31/5415, 31/16,  
31/381, A61P 23/02, 29/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/07451

(22) 国際出願日: 2000 年 10 月 25 日 (25.10.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/368718  
1999 年 12 月 27 日 (27.12.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝國製薬  
株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD) [JP/JP]; 〒  
769-2695 香川県大川郡大内町三本松567番地 Kagawa  
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山崎啓子 (YA-  
MASAKI, Keiko) [JP/JP]; 〒769-2515 香川県大川郡大

内町町田313-31 Kagawa (JP). 赤澤満児 (AKAZAWA,  
Mitsuji) [JP/JP]; 〒769-2711 香川県大川郡白鳥町東  
山1472-4 Kagawa (JP). 首藤十太郎 (SHUDO, Jutarō)  
[JP/JP]; 〒769-2695 香川県大川郡大内町三本松1-1,  
114号 Kagawa (JP). 野崎恵司 (NOZAKI, Keiji) [JP/JP];  
〒154-0024 東京都世田谷区三軒茶屋1-5-11、アサカ  
シオン三軒茶屋305 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 鷹野みふね (TAKANO, Mifune); 〒150-0031  
東京都渋谷区桜丘町15-4、ルート桜丘ビル201 Tokyo  
(JP).

(81) 指定国 (国内): BR, CA, JP, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (DE, ES, FR, IT, NL).

添付公開書類:

— 国際調査報告書  
— 補正書・説明書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PATCHES FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: 外用貼付剤

(57) Abstract: Patches for external use, improved in the analgetic effect against inflammatory pains such as rheumatoid arthritis, arthrosis deformans, and lumbago. These patches are produced by applying on a substrate a medicated base prepared by incorporating a drug component comprising a local anesthetic and a nonsteroidal anti-inflammatory analgesic into an adhesive gel base essentially comprising a water-soluble polymer, a crosslinking agent, water and a water-holding agent.

(57) 要約:

慢性関節リウマチや変形性関節症、腰痛症等の炎症を伴う痛みの鎮痛効果を改善しうる外用貼付剤を提供することを課題とし、水溶性高分子物質、架橋剤、水、及び保水剤を必須成分とする粘着性ゲル基剤に、薬効成分として局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有してなる薬物含有基剤を、支持体上に塗工して外用貼付剤を得る。

WO 01/47559 A1



## 明細書

## 外用貼付剤

5

技術分野

本発明は、消炎鎮痛外用剤に関する。詳しくは、水溶性高分子物質、架橋剤、水、及び保水剤を必須成分とする粘着性ゲル基剤に、薬効成分として局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有してなる薬物含有基剤からなる薬物保護層

10 を有し、消炎鎮痛効果が著しく改善された外用貼付剤に関する。

背景技術

現在、抗炎症、鎮痛、解熱作用の優れた非ステロイド系消炎鎮痛剤が多く開発

15 され、リウマチ症疾患、術後又は抜糸後の疼痛などに対し広く用いられている。このような非ステロイド系消炎鎮痛剤は、当初、経口製剤として開発され、現在も有用な治療薬として用いられているが、これらに非ステロイド系消炎鎮痛剤が経口投与された場合、胃腸管障害等の副作用を生ずることがある。

一方、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛等の疾患の治療には、患部局所への

20 選択的薬物分布や、経口投与した場合の胃腸管障害等の副作用の軽減等を目的として、投与経路変更が図られ、外用剤として軟膏剤あるいは液剤が開発された。しかしながら、これらの軟膏剤あるいは液剤は、投与量及び塗布面積を一定にすることが難しく、また塗布部位がべたつき、衣服等への付着等使用上の問題が生じることが多い。

25 これに対し、軟膏剤あるいは液剤と同様の効能を有する製剤として貼付剤が挙げられる。貼付剤は、皮膚に適用し、経皮的に薬物を体内に吸収させるものであり、投与量の正確さ、投与の簡便性、患部における製剤の密封効果等、軟膏にはない多くの優れた点を有し、また薬物の持続的吸収による持効性に優れることなどから、その有用性に期待が寄せられている。

これら貼付剤においては、特開平 2-212423 号公報、特開平 4-82828 号公報、特開平 8-319243 号公報、特開平 9-124466 号公報にみられるように、現在インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェンの 3 種の非ステロイド系含有貼付剤が販売され、その有用性が評価されている。

- 5    しかしながら、これら製剤においても、慢性関節リウマチや変形性関節症、腰痛症等の慢性的な痛みの鎮痛効果は得られにくいのが現状である。この理由としては次のようなことが考えられる。すなわち、慢性関節リウマチや変形性関節症、腰痛症等の痛みは体性深部痛であり、これらの深部痛を引き起こす深部組織は、直接外界の刺激に曝露されていないので、炎症、神経の圧迫・刺激、出血、浮腫
- 10   等による筋膜の緊張、筋痙縮などが原因となり痛みが起きる。これらの症状に対して局所麻酔剤あるいは非ステロイド系消炎鎮痛剤を各々単独で投与しても、炎症部位及び末梢神経系の両方に作用しないため、その作用効果は限られたものとなる。なぜならば、局所麻酔薬は末梢知覚神経線維の軸索を可逆的に麻痺させ、痛覚などの感覚を低下、消失させるものであり、一方、非ステロイド系消炎鎮痛
- 15   剤は知覚神経線維に対する作用ではなく、痛みの伝導路におけるシナプスに作用して痛覚を感じないようにさせるものであり、非ステロイド系消炎鎮痛剤と局所麻酔薬は、痛みへの作用機序がそれぞれ異なるためである。

したがって、慢性関節リウマチや変形性関節症、腰痛症等の炎症を伴う痛みの鎮痛効果が高く、満足のいく外用貼付剤は未だ開発されていないのが現状であった。

20    

### 発明の開示

本発明は、慢性関節リウマチや変形性関節症、腰痛症等の炎症を伴う痛みの鎮痛効果を改善しうる外用貼付剤を提供することを課題とする。

25    

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、水溶性高分子物質、架橋剤、水及び保水剤を必須成分とする粘着性ゲル基剤に、局所麻酔剤と非ステロイド系消炎鎮痛剤とを同時に配合したものを支持体上に塗工した外用貼付剤が、薬物の優れた放出制御機能を発揮し、かつ、薬物を長時間にわたって経皮

吸収させることができ、抗炎症作用と局所の鎮痛作用により、慢性関節リウマチや変形性関節症、腰痛症等の炎症を伴う痛みの鎮痛効果に非常に優れることを見出し、本発明を完成するに至った。

- すなわち、本発明は、支持体と該支持体上に塗工された薬物保持層とを有する
- 5 外用貼付剤であって、前記薬物保持層が、水溶性高分子物質、架橋剤、水、及び保水剤を必須成分とする粘着性ゲル基剤に、薬効成分として局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有してなる薬物含有基剤からなることを特徴とする、外用貼付剤を提供する。

- また、本発明は、前記局所麻酔剤が、テトラカイン、プロカイン、ジブカイン、
- 10 リドカイン、ベンゾカイン、キシロカイン、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される1種又は2種以上の化合物からなることを特徴とする、前記外用貼付剤を提供する。

- また、本発明は、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤が、インドメタシン、ケトプロフェン、ピロキシカム、フェルビナク、ブフェキサマク、スプロフェン、フル
- 15 ルビプロフェン、ジクロフェナック、イブプロフェン、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される1種又は2種以上の化合物からなることを特徴とする前記外用貼付剤を提供する。

また、本発明は、前記局所麻酔剤が、前記薬物含有基剤中に0.1～50重量%含有されていることを特徴とする、前記いずれかの外用貼付剤を提供する。

- 20 また、本発明は、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤が、前記薬物含有基剤中に0.05～10重量%含有されていることを特徴とする、前記いずれかの外用貼付剤を提供する。

以下、本発明を詳細に説明する。

- 25 本発明の外用貼付剤は、支持体と該支持体上に塗工された薬物保持層とを有する。

#### (1) 支持体

本発明の外用貼付剤に用いられる支持体は、当該技術分野で貼付剤に通常使用されているものであれば特に限定されない。このような支持体としては、例えば、

ポリエステル、ポリ塩化ビニル、リント布、ナイロン、不織布又はこれらの複合材料が挙げられる。また、必要に応じ、薬物保持層の水分揮発を防止して該層を保護するためなどに、その表面に適当な材質のライナー（例えば、ポリプロピレンフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリウレタンフィルム等）を添着してもよい。なお、前記支持体の厚みは特に限定されず、用途に応じて適宜決定することができる。

## （２）薬物保持層

本発明の外用貼付剤の薬物保持層は、粘着性ゲル基剤に、薬効成分として局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有してなる薬物含有基剤からなる。

### <粘着性ゲル基剤>

本発明で用いられる粘着性ゲル基剤は、水溶性高分子物質と架橋剤と水と保水剤とを必須成分とする。

上記水溶性高分子物質としては、ゼラチン、デンプン、寒天、マンナン、アルギン酸、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、アラビアガム、トラガントガム、カラヤガム、ローカストビーンガム等が挙げられる。これらの水溶性高分子物質は、主として、上記粘着性ゲル基剤中に使用される他の原料の物性及び所望の物性を出現させるために用いられる。これらは、１種又は２種以上を組み合わせ使用することができる。

上記水溶性高分子物質の粘着性ゲル基剤中における配合量としては、０．５～５０重量％が好ましく、より好ましくは５～２５重量％である。水溶性高分子物質の含有量が上記範囲内の場合は、保水性、粘着力等、使用感が良くなるので好ましい。

本発明における架橋剤としては、有機、無機いずれの架橋剤を用いてもよいが、好ましくはアルミニウム化合物が用いられる。アルミニウム化合物としては、水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、含水ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸ア

ルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、酢酸アルミニウム、乳酸アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート等が挙げられる。これらの架橋剤は、初期物性としてゲルに適度な強度を与えるとともに、高分子物質と効率よく架橋するためゲル強度の低下を防ぎ、また保型性を保ち、製剤物性の経時安定性の向上、作業性の向上、使用感の向上を呈することができる。これらの架橋剤は、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

上記架橋剤の粘着性ゲル基剤中における配合量としては、0.001～10重量%が好ましく、より好ましくは0.01～5重量%である。

10 本発明における水としては、好ましくは精製水や滅菌水、イオン交換水が用いられる。水は皮膚角質層の膨潤及び薬物の透過性を向上させるものであり、上記粘着性ゲル基剤中の配合量としては、10～80重量%が好ましく、より好ましくは20～60重量%の範囲で選定すればよい。

本発明における保水剤としては、例えばエチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マルチトール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの多価アルコール類、ヒアルロン酸ナトリウム等の糖類、デンプン-アクリロニトリルグラフト体、デンプン-アクリル酸グラフト体、デンプン-スチレンスルホン酸グラフト体、デンプン-ビニルスルホン酸グラフト体、ポリビニルアルコール架橋体、ポリエチレングリコールジアクリレート架橋物、アクリル酸-酢酸ビニルケン化物等の高吸収性樹脂等が挙げられる。これらの保水剤は、粘着性ゲル基剤中の水分量を一定に保持し、目的とする貼付剤の保存中あるいは使用中の水分揮散による皮膚への薬物放出率に対する悪影響を抑えるために用いられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

25 上記保水剤の粘着性ゲル基剤中の配合量としては、0.01～80重量%が好ましく、より好ましくは1～60重量%である。

#### <局所麻酔剤>

本発明で用いられる局所麻酔剤としては、好ましくはテトラカイン、プロカイン、ジブカイン、リドカイン、ベンゾカイン、キシロカイン、及びこれらの薬学

的に許容される塩からなる群から選択される化合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらは1種のみを用いてもよく、また2種以上を併用してもよい。

- 5 前記局所麻酔剤の薬物含有基剤中における含有量は、該薬物含有基剤全量に対し好ましくは0.1～50重量%、より好ましくは2～20重量%である。局所麻酔剤の含有量が上記範囲未満では効き目が不十分であるので好ましくなく、また上記範囲を超えると、効き目は同じだが副作用が発現するおそれがあるので好ましくない。

#### <非ステロイド系消炎鎮痛剤>

- 10 本発明で用いられる非ステロイド系消炎鎮痛剤としては、好ましくはインドメタシン、ケトプロフェン、ピロキシカム、フェルビナク、ブフェキサマク、スブプロフェン、フルルビプロフェン、ジクロフェナック、イブプロフェン、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらは1種のみを用いてもよく、また2種以上を併用してもよい。

- 15 前記非ステロイド系消炎鎮痛剤の薬物含有基剤中における含有量は、該薬物含有基剤全量に対し好ましくは0.05～10重量%、より好ましくは0.2～5重量%である。非ステロイド系消炎鎮痛剤の含有量が上記範囲未満では効き目が不十分であるので好ましくなく、また上記範囲を超えると、効き目は同じだが副作用が発現するおそれがあるので好ましくない。

#### <任意成分>

- 25 本発明で用いられる粘着性ゲル基剤には、必須成分である水溶性高分子、架橋剤、水、及び保水剤以外に、通常の粘着性ゲル基剤に用いられる各種配合成分を任意に含有させることができる。このような任意成分としては、例えば、N-メチル-2-ピロリドン、クロタミトン、N,N-ジメチルアセトアミド、ベンジルアルコール、ハッカ油、ミリスチン酸イソプロピル等の溶解剤；ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸類；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤等の各種界

面活性物質；ポリオキシエチレンイソセチルエーテル等のエーテル類；その他防腐剤、安定化剤、香料類、着色剤、粉体類、吸収助剤、pH調整剤等が挙げられる。

また、薬効成分としては、上記局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤以外に、サチリル酸及びその誘導体、カンフル、トウガラシエキス、1-メントール等の鎮痛・鎮痒・収斂・消炎剤を併用することもできる。

これら各種配合剤の添加量はそれぞれの製品の種類に応じ、適宜決定することができる。また、これらは常法に従って貼付剤を製剤化することができる。

#### <薬物含有基剤の調製>

10 本発明における薬物含有基剤は、上述した粘着性ゲル基剤に薬効成分として局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤が配合されたものである。前記薬物含有基剤の調製方法は特に限定されず、粘着性ゲル基剤の構成成分である水溶性高分子物質、架橋剤、水、保水剤及び必要に応じて用いられる任意成分、並びに有効量の局所麻酔剤、非ステロイド系消炎鎮痛剤を、適宜配合し、均一になるように  
15 練合することにより得ることができる。配合の順序は特に限定されない。また薬効成分等は予め適当な溶剤に溶解させた後配合することもできる。

#### (3) 外用貼付剤

本発明の外用貼付剤は、上述した方法で調製された薬物含有基剤を、適当な支持体に展延・塗工して薬物保持層を形成させることにより得られる。該薬物含有基剤の塗布量は、通常、 $200 \sim 2000 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは $500 \sim 1500 \text{ g/m}^2$ の範囲である。

#### 発明を実施するための最良の形態

25

以下に、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、本実施例及び比較例における配合量の値はすべて重量%である。

実施例 1

下記表 1 に示す処方薬の薬物含有基剤を調製した。具体的には、リドカインはプロピレングリコールに溶解させ、ジクロフェナックナトリウムはN-メチル-2-ピロリドンに溶解させた。次いで、これら溶解物と表 1 に示すその他の試薬とを均一になるまで練合し、薬物含有基剤を得た。このようにして得られた薬物含有基剤を、不織布上に  $1000 \text{ g/m}^2$  で展延し、ポリプロピレン製のライナーを添着し、 $10 \times 14 \text{ cm}^2$  になるように裁断して外用貼付剤を得た。

10

表 1

成 分	配合量
ジクロフェナックナトリウム	1
リドカイン	5
プロピレングリコール	10
N-メチル-2-ピロリドン	5
70%ソルビトール液	20
ポリアクリル酸ナトリウム	5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4
乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.3
酒石酸	2.5
カオリン	5
精製水	残 量
合 計	100

実施例 2

- 下記表 2 に示す処方薬の薬物含有基剤を調製した。具体的には、フェルビナクはクロタミトンに溶解させ、ベンゾカインはプロピレングリコールに溶解させた。
- 5 次いで、これら溶解物と表 2 に示すその他の試薬とを均一になるまで練合し、薬物含有基剤を得た。このようにして得られた薬物含有基剤を、不織布上に  $1000 \text{ g/m}^2$  で展延し、ポリプロピレン製のライナーを添着し、 $10 \times 14 \text{ cm}^2$  になるように裁断して外用貼付剤を得た。

10

表 2

成 分	配合量
フェルビナク	0.5
ベンゾカイン	7
プロピレングリコール	5
グリセリン	10
70%ソルビトール液	15
ポリアクリル酸ナトリウム	5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5
ジヒドロキシアルミニウムアセテート	0.2
ジエタノールアミン	0.5
クロタミトン	2
酒石酸	1.5
精製水	残 量
合 計	100

## 実施例 3

- 下記表 3 に示す処方薬の薬物含有基剤を調製した。具体的には、インドメタシンはクロタミトンに溶解させ、塩酸ジブカインは精製水 10 重量%に溶解させた。
- 5 次いで、これら溶解物と表 3 に示すその他の試薬とを均一になるまで練合し、薬物含有基剤を得た。このようにして得られた薬物含有基剤を、不織布上に 1000 g/m<sup>2</sup>で展延し、ポリプロピレン製のライナーを添着し、10×14 cm<sup>2</sup>になるように裁断して外用貼付剤を得た。

10

表 3

成 分	配合量
インドメタシン	0.6
塩酸ジブカイン	6
プロピレングリコール	5
クロタミトン	2
グリセリン	10
70%ソルビトール液	15
ポリアクリル酸ナトリウム	5
ポリアクリル酸	2
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.3
酒石酸	1.7
エデト酸ナトリウム	0.1
精製水	残 量
合 計	100

実施例 4

- 下記表 4 に示す処方薬の薬物含有基剤を調製した。具体的には、ケトプロフェンはクロタミトンに溶解させ、塩酸テトラカインは精製水 15 重量%に溶解させた。
- 5 次いで、これら溶解物と表 4 に示すその他の試薬とを均一になるまで練合し、薬物含有基剤を得た。このようにして得られた薬物含有基剤を、不織布上に 1000 g/m<sup>2</sup>で展延し、ポリプロピレン製のライナーを添着し、10×14 cm<sup>2</sup>になるように裁断して外用貼付剤を得た。

10

表 4

成 分	配合量
ケトプロフェン	0.5
塩酸テトラカイン	8
クロタミトン	2
グリセリン	5
70%ソルビトール液	15
ポリアクリル酸ナトリウム	2
ポリアクリル酸	5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5
ジヒドロキシアルミニウムアセテート	0.2
酒石酸	1.5
エデト酸ナトリウム	0.1
精製水	残 量
合 計	100

実施例 5

下記表 5 に示す処方薬の薬物含有基剤を調製した。具体的には、フルルビプロフェンは N-メチル-2-ピロリドンに溶解させ、塩酸プロカインは精製水 20 重量%に溶解させた。次いで、これら溶解物と表 5 に示すその他の試薬とを均一になるまで練合し、薬物含有基剤を得た。このようにして得られた薬物含有基剤を、不織布上に  $1000 \text{ g/m}^2$  で展延し、ポリプロピレン製のライナーを添着し、 $10 \times 14 \text{ cm}^2$  になるように裁断して外用貼付剤を得た。

10

表 5

成 分	配合量
フルルビプロフェン	0.4
塩酸プロカイン	10
プロピレングリコール	5
N-メチル-2-ピロリドン	5
グリセリン	10
70%ソルビトール液	15
ポリアクリル酸ナトリウム	6
ポリアクリル酸	2
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4
乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.3
酒石酸	1.5
エデト酸ナトリウム	0.1
精製水	残 量
合 計	100

## 実施例 6

下記表 6 に示す処方薬の薬物含有基剤を調製した。具体的には、ブフェキサマクはN-メチル-2-ピロリドンに溶解させ、キシロカインは精製水 10 重量%に溶解させた。次いで、これら溶解物と表 6 に示すその他の試薬とを均一になるまで練合し、薬物含有基剤を得た。このようにして得られた薬物含有基剤を、不織布上に 1000 g/m<sup>2</sup>で展延し、ポリプロピレン製のライナーを添着し、10 × 14 cm<sup>2</sup>になるように裁断して外用貼付剤を得た。

10

表 6

成 分	配合量
ブフェキサマク	0.6
キシロカイン	8
プロピレングリコール	5
N-メチル-2-ピロリドン	5
グリセリン	12
70%ソルビトール液	14
ポリアクリル酸ナトリウム	5
ポリアクリル酸	3
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5
乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.3
酒石酸	1.2
エデト酸ナトリウム	0.1
精製水	残 量
合 計	100

比較例 1

実施例 1 においてジクロフェナックナトリウムの代わりに同量の精製水を配合し、同じ製造法で外用貼付剤を作製した。

5

比較例 2

実施例 1 においてリドカインの代わりに同量の精製水を配合し、同じ製造法で外用貼付剤を作製した。

10

比較例 3

実施例 3 においてインドメタシンの代わりに同量の精製水を配合し、同じ製造法で外用貼付剤を作製した。

15

比較例 4

実施例 3 において塩酸ジブカインの代わりに同量の精製水を配合し、同じ製造法で外用貼付剤を作製した。

20

試験例

実施例 1、3 及び比較例 1～4 で得られた外用貼付剤をそれぞれ腰痛を有するボランティア 10 名にランダムに投与し（すなわち患部に貼付し）、官能試験を実施した。投与時間は 1 日 12 時間とし、7 日間行った。試験終了後、ボランティアに効果を「著効」、「有効」、「不変」、「悪化」の 4 段階で評価してもらった。さらに休薬 1 週間後に同様の試験を繰り返し、すべての貼付剤の評価が終了するまでに行った。結果を表 7 に示す。

25

表 7

	実施例 1	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
著効	7	5	0	3	0	0
有効	2	5	2	5	3	7
不変	1	0	8	2	6	3
悪化	0	0	0	0	1	0

- 5 上表に示すように、実施例 1、3 及び比較例 1～4 の貼付剤の 1 週間後の改善率（有効以上）は、それぞれ 90%（9/10）、100%（10/10）、20%（2/10）、80%（8/10）、30%（3/10）、70%（7/10）であり、また改善率が著効となった割合は、それぞれ 70%（7/10）、50%（5/10）、0%（0/10）、30%（3/10）、0%（0/10）、0%（0/10）であった。

このことは、局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤を配合してなる外用貼付剤（実施例 1、3）は、局所麻酔剤又は非ステロイド系消炎鎮痛剤を各々単独で配合した外用貼付剤（比較例 1～4）よりも優れていることを示している。すなわち、局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤をともに配合してなる本発明

15 の外用貼付剤の有効性が確認された。

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、水溶性高分子物質と、架橋剤と、水と、保水剤とを必須成分

20 とする粘着性ゲル基剤に、薬効成分として局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮

痛剤を含有してなる薬物保持層を支持体上に塗布してなる外用貼付剤は、慢性関節リウマチや変形性関節症、腰痛症等の炎症を伴う痛みの鎮痛効果に非常に優れている。

## 請求の範囲

1. 支持体と該支持体上に塗工された薬物保持層とを有する外用貼付剤であって、前記薬物保持層が、水溶性高分子物質、架橋剤、水、及び保水剤を必須成分とする粘着性ゲル基剤に、薬効成分として局所麻酔剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有してなる薬物含有基剤からなることを特徴とする、外用貼付剤。
- 5 2. 前記局所麻酔剤が、テトラカイン、プロカイン、ジブカイン、リドカイン、ベンゾカイン、キシロカイン、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される1種又は2種以上の化合物からなることを特徴とする、請求項1記載の外用貼付剤。
- 10 3. 前記非ステロイド系消炎鎮痛剤が、インドメタシン、ケトプロフェン、ピロキシカム、フェルビナク、ブフェキサマク、スプロフェン、フルルビプロフェン、ジクロフェナック、イブプロフェン、及びこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される1種又は2種以上の化合物からなることを特徴とする、請求項1又は2記載の外用貼付剤。
- 15 4. 前記局所麻酔剤が、前記薬物含有基剤中に0.1～50重量%含有されていることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の外用貼付剤。
5. 前記非ステロイド系消炎鎮痛剤が、前記薬物含有基剤中に0.05～10重量%含有されていることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の外用貼付剤。
- 20



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07451

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404,  
A61K31/192, A61K31/5415,  
A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404,  
A61K31/192, A61K31/5415,  
A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim N .
X	JP, 11-171768, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 June, 1999 (29.06.99), Par. Nos. [0009], [0014], [0015] & EP, 1029542, A & AU, 9895597, A & WO, 99/18955, A	1-5
X	JP, 06-145053, A (Maeda Yakuhin Kogyo K.K.), 24 May, 1994 (24.05.94), Par. Nos. [0009] [0016] [0019] (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 December, 2000 (06.12.00)

Date of mailing of the international search report  
19 December, 2000 (19.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404, A61K31/192, A61K31/5415, A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404, A61K31/192, A61K31/5415, A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-171768, A (大正製薬株式会社) 29. 6月. 1999 (29. 06. 99) 段落番号【0009】【0014】【0015】 & EP, 1029542, A & AU, 9895597, A & WO, 99/18955, A	1-5
X	JP, 06-145053, A (前田薬品工業株式会社) 24. 5月. 1994 (24. 05. 94) 段落番号【0009】【0016】【0019】 (ファミリーなし)	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 12. 00

国際調査報告の発送日

19. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子

4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07451

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404,  
A61K31/192, A61K31/5415,  
A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404,  
A61K31/192, A61K31/5415,  
A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 11-171768, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 June, 1999 (29.06.99), Par. Nos. [0009], [0014], [0015] & EP, 1029542, A & AU, 9895597, A & WO, 99/18955, A	1-5
X	JP, 06-145053, A (Maeda Yakuhin Kogyo K.K.), 24 May, 1994 (24.05.94), Par. Nos. [0009] [0016] [0019] (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 December, 2000 (06.12.00)

Date of mailing of the international search report  
19 December, 2000 (19.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



EP • US

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 OP-002-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO0/07451	国際出願日 (日.月.年) 25.10.00	優先日 (日.月.年) 27.12.99	
出願人(氏名又は名称) 帝國製薬株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404, A61K31/192, A61K31/5415, A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K45/06, A61K9/70, A61K31/245, A61K31/47, A61K31/167, A61K31/404, A61K31/192, A61K31/5415, A61K31/16, A61K31/381, A61P23/02, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-171768, A(大正製薬株式会社) 29. 6月. 1999 (29. 06. 99) 段落番号【0009】【0014】【0015】 & EP, 1029542, A & AU, 9895597, A & WO, 99/18955, A	1-5
X	JP, 06-145053, A(前田薬品工業株式会社) 24. 5月. 1994 (24. 05. 94) 段落番号【0009】【0016】【0019】 (ファミリーなし)	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 12. 00

国際調査報告の発送日

19. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

